

## 公開特許公報

昭53—59675

(1) Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 D 295/08  
C 07 D 211/06

識別記号

(2) 日本分類  
16 E 431.1  
16 E 462

府内整理番号  
7169—44  
7138—44

(3) 公開 昭和53年(1978)5月29日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

## (4) アミノアルコール誘導体

金沢市若草町17—19

(2) 特願 昭51—134398

福岡県築上郡吉富町大字広津13

(2) 出願 昭51(1976)11月8日

36

(2) 発明者 室富雄

同

矢岡修

中津市大字蛎瀬631番地の7

福岡県築上郡新吉富村吉岡156

同 中尾達

の1番地

福岡県築上郡吉富町大字直江33

吉富製薬株式会社

3

大阪市東区平野町3丁目35番地

同 小川清

弁理士 高宮城勝

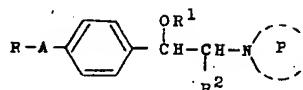
## 明細書

## 3. 発明の詳細な説明

## 1. 発明の名称

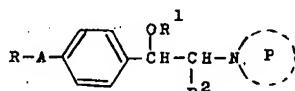
本発明は、一般式

アミノアルコール誘導体



## 2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ、アセトキシ、エドキシ、プロポキシなど)、アシルオキシ(アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)、アロイルオキシ(ベンゾイルオキシなど)、アシルアミノ(アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)またはアロイルアミン(ベンゾイルアミノなど)を、Aは低級アルキレン(メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレンなど)を、R<sup>1</sup>は水素またはアシル(アセチル、プロピオニル、エトキシアセチルなど)を、R<sup>2</sup>は水素または低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)を示し、および環Pは空素原子とともにビペリジン、4-置換ビペリジンまたは4-置換ビペラジンを形成する基を示す。)  
で表わされるアミノアルコール誘導体またはその成付加塩。

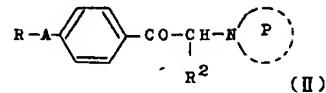
〔式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ(アセトキシ、エドキシ、プロポキシなど)、アシルオキシ(アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)、アロイルオキシ(ベンゾイルオキシなど)、アシルアミノ(アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)またはアロイルアミン(ベンゾイルアミノなど)を、Aは低級アルキレン(メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレンなど)を、R<sup>1</sup>は水素またはアシル(アセチル、プロピオニル、エトキシアセチルなど)を、R<sup>2</sup>は水素または低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)を示し、環Pは空素原子とともにビペリジン、

本発明によれば、一般式(I)の化合物は以下の

方法により製造される。

方法(1):  $R^1=H$  の化合物の場合

一般式



(II)

で表わされる化合物を還元反応に付す。

反応は、触媒（白金、パラジウム-炭素、チタニツケルなど）の存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、常圧または加圧下に、常温または加热下に接触水素添加することにより、あるいは錯金属水素化物（水素化ホウ素ナトリウムなど）を用いて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、-10～80℃で進行する。

方法(2):  $R^1 \neq H$  の化合物の場合

- 4 -

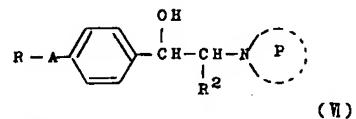
す。】

で表わされる化合物とを反応させる。

反応は不活性溶媒（好ましくはメタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールなどのアルコール系溶媒）中、室温から用いた溶媒の還流温度下に進行する。この場合、化合物(IV)を過剰に用いるか、塩基（炭酸ナトリウム、氷酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）と脱酸剤として用いると有利に進行する。

方法(4):  $R^1=アシル$  の場合

方法(1)～(3)により得られた一般式



(V)

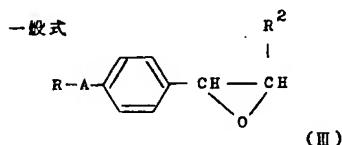
で表わされる化合物をアシル化する。

アシル化剤としてカルボン酸を用いる場合、反応は、たとえばピリジン中、p-トルエンスルホニルクロライドの存在下50～100℃に1～10

4-置換ビペリジン（置換基として4-カルバモイル-4-ビペリジノ、4-ヒドロキシ-4-(*p*-トリル)、4-アリールアミノまたは4-(2-ベンズイミダゾリノン-1-イル)を有するビペリジンであり、該アリールは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有していてもよい）または4-置換ビペラジン（置換基として4位に低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アリール、ビリジルまたは1-フェニル-2-イミダゾリルメチルを有するビペラジンであり、該アリールは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有していてもよい）を示す。】

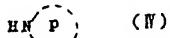
で表わされるアミノアルコール誘導体またはその酸付加塩に関する。

- 3 -



(III)

で表わされる化合物と一般式



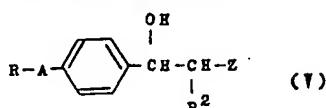
(IV)

で表わされる化合物とを反応させる。

反応は不活性溶媒（好ましくはメタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールなどのアルコール系溶媒）中、室温から用いた溶媒の還流温度下で進行するが、有利にはエタノール中、1～10時間加熱還流することにより進行する。

方法(3):  $R^1=H$  の化合物の場合

一般式(IV)の化合物と一般式



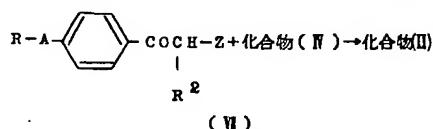
(VI)

〔Zはハロゲン（塩素、臭素、フッ素など）を示す。】

時間で進行する。また、カルボン酸の反応性誘導体（酸無水物、酸ハライドなど）を用いる場合、反応は不活性溶媒（ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルムなど）中、脱酸剤（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、<sup>(イエビ)</sup>ピリジン）の存在下に、室温から用いた溶媒の還流温度下1～10時間で進行する。

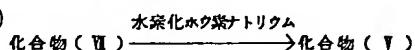
原料化合物（II）、（III）および（IV）は、それぞれ以下のようにして製造される。

(II)



たとえばエタノール中、トリエチルアミンの存在下に室温で進行する。

(III)



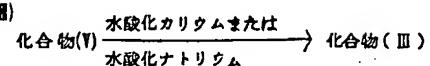
圧降下作用、鎮痛作用、向精神作用などの薬理作用を有し、医薬として有用であるばかりでなく、それらの合成中間体としても有用である。

一般式（I）の化合物およびその酸付加塩を医薬として用いる場合、それ自体または適宜の医薬上許容される組合、賦形剤または希釈剤と混合して粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与される。投与量は対象疾患、症状または化合物によって異なるが、通常成人で1日約50～150mgが適当である。

-以下余白-

たとえば、メタノールまたはテトラヒドロフラン中、冰浴中に進行する。

(IV)



たとえば、エチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中で進行する。

以上のようにして得られる一般式（I）の化合物は、所望により無根酸（塩酸、硫酸など）または有機酸（マロン酸、フマール酸など）と常法により処理することにより対応する酸付加塩とすることができる。

また、一般式（I）の化合物は分子内に一個以上の不齊炭素を有するが、可能なすべての立体異性体およびその混合物を含むものであり、通常よく知られた方法により分割することができる。

一般式（I）の化合物およびその酸付加塩は血

- 7 -

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

## 実施例 1

4-[（2-アセトアミドエチル）-2-[4-（o-トリル）-1-ビペラジニル]アセトフェノン8.0gをメタノール50mlに溶解し、冰浴下水素化ホウ素ナトリウム1.6gを少量ずつ加える。加え終つた後、1時間還流し、濃縮後水および水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し乾燥後、減圧下に濃縮する。残渣にイソプロピルエーテルを加え、生じる結晶を採取する。これをベンゼンとイソプロピルエーテルとの混合溶媒から再結晶すると、融点126～127℃の1-[4-（2-アセトアミドエチル）フェニル]-2-[4-（o-トリル）-1-ビペラジニル]エタノール6.5gが無色結晶として得られる。

## 実施例 2

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-[4-

(o-クロロフェニル)-1-ビペラジニル]アセトフェノン 7.3 g をメタノール 30 ml に溶解し、水冷下攪拌しながら水素化ホク素ナトリウム 1.5 g を加え、室温にて一晩放置する。減圧下メタノールを留去し、残渣に水および水を加え、酢酸エチルにて抽出する。有機層を水洗、乾燥後減圧下濃縮し、塩酸塩とする。これをエタノールとイソプロピルエーテルとの混合溶媒から再結晶すると、融点 191~194 °C の 1-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-2-[4-(o-クロロフェニル)-1-ビペラジニル]エタノール・塩酸塩 4.1 g が無色結晶として得られる。

#### 実施例 3

1-[4-(2-アセトアミドエチル)フェニル]-2-クロロエタノール 4.83 g、ビペラジ

-11-

これを戻し、エタノールから再結晶すると、融点 99~101 °C の 1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-2-(4-フェニル-1-ビペラジニル)エタノール 5.0 g が無色結晶として得られる。

#### 実施例 5

1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-2-[4-(o-トリル)ビペラジン-1-イル]エタノール 7.5 g、トリエチルアミン 2.6 g および無水酢酸 2.6 g をベンゼン 100 ml 中に加え、水浴上 6 時間加熱還流する。反応後、反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると結晶が析出する。これを石油ベンジンとベンゼンとの混合溶媒から再結晶すると、融点 83~86 °C の 1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-2-[4-(o-トリル)ビペラジン-1-イル]エタノール 5.0 g が得られる。

特開昭53-59675(4)  
ン 1.8 g およびトリエチルアミン 2.2 g をメタノ

ール 60 ml に溶かし、10 時間還流加熱する。メタノールを減圧下に留去し、残留物をベンゼンに溶かし、不溶物を戻去する。ベンゼン溶液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にベンゼンを留去すると、1-[4-(2-アセトアミドエチル)フェニル]-2-ビペリジノエタノール 5.2 g が無色結晶として得られる。酢酸エチルから再結晶すると、融点 106~107 °C を示す。

#### 実施例 4

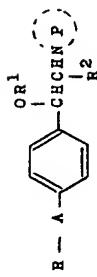
1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]エボキシエタン 3.6 g および N-フェニルビペラジン 3.6 g をメタノール 50 ml に溶かし、これに水 3 滴を加えて 8 時間還流加熱する。反応終了後、メタノールを減圧下に留去すると結晶が得られる。

-12-

1-[4-(2-メトキシエチル)ビペラジン-1-イル]エチルアセテート 6.5 g が得られる。常法により得られた対応のマレイン酸塩の融点は 141~142 °C である。

以下同様にして得られる化合物を第 1 表に示す。

#### 以 下 余 白



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-A-	-N(P-)	碱点(℃)
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(p-OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.42-2.43
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(p-CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1.84-1.85
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(p-COCONH <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1.34-1.35
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(p-COCONH <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.00-2.01
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(p-OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1.98-2.01

-16-

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-A-	-N(P-)	熔点(°C)
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)P(=O)(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	138-140
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)P(=O)(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	200-201 2-溴代 水和物
H	H	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)P(=O)(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-溴代盐·1/2 水和物 265-266(分解)
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )P(=O)(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	盐酸盐 229-230

-15-

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-A-	-N <sub>3</sub> P	熔点(°C)
H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N <sub>3</sub> NH-phenyl	1/2 フォール酸 167-169
CH <sub>3</sub> CO-	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-N <sub>3</sub> NH-phenyl	ショウガ酸 186-187
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N <sub>3</sub> NH-phenyl	130-133
CH <sub>3</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N <sub>3</sub> NH-phenyl	2-エトキシ-1/2 水和物 135-139
CH <sub>3</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -N <sub>3</sub> N-phenyl	ショウガ酸 169-170
CH <sub>3</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH-	-N <sub>3</sub> N-phenyl CH <sub>3</sub>	ショウガ酸 154-156

-18-

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-A-	-N-P-	融点(°C)
H	H	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-N- 	2组份•3/2水和物 191
H	H	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-N- 	熔点 221-222
H	H	—CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-N- 	199-200
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-N- 	2组份•1水和物 103-105

-627-

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-A-	-N(P) <sub>2</sub> -	融点(℃)
H	H	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	112-114
CH <sub>3</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	160-163 シユク酸塩
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	105-110 シユク酸塩
CH <sub>3</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	シユク酸塩・V2 水和物 181-182
CH <sub>3</sub> CO	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	シユク酸塩 179-180

-19-

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R-A-	-N(P) <sub>2</sub> -	融点(℃)
H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	110-114 フマール酸塩 190-193
H	H	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	V2フマール酸塩 1/2水和物 204-205
H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-	145-156 フマール酸塩 190-193

-20-